



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>4</sup> :  A01N 37/16, A61L 2/18 C11D 3/39 // G02C 13/00		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 87/ 01562  (43) Date de publication internationale: 26 mars 1987 (26.03.87)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR86/00313</p> <p>(22) Date de dépôt international: 16 septembre 1986 (16.09.86)</p> <p>(31) Numéro de la demande prioritaire: 3548 A/85</p> <p>(32) Date de priorité: 16 septembre 1985 (16.09.85)</p> <p>(33) Pays de priorité: IT</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): ESSILOR INTERNATIONAL [FR/FR]; 1, rue Thomas Edison, Echat 902, F-94028 Créteil (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): TOMASINI, Ercole [IT/IT]; 17, Via S. Giovanni, I-41037 Mirandola (IT). CASINI, Mario [IT/IT]; 16, Via Renato Brogi, I-50019 Sesto Fiorentino (IT).</p>		<p>(74) Mandataire: THIBON-LITTAYE, Annick; Cabinet A. Thibon-Littaye, 11, rue de l'Etang, F-78160 Marly le Roi (FR).</p> <p>(81) Etats désignés: CH (brevet européen), DE (brevet européen), FR (brevet européen), IT (brevet européen), JP, NL (brevet européen), US.</p> <p><b>Publiée</b>  <i>Avec rapport de recherche internationale.      Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i></p>	
<p>(54) Title: CLEANING AND MAINTENANCE COMPOSITION FOR HYDROPHILIC CONTACT LENSES</p> <p>(54) Titre: COMPOSITION DE NETTOYAGE ET D'ENTRETIEN DE LENTILLES DE CONTACT HYDROPHILES</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The disclosed compositions are appropriate for keeping in good condition and for cleaning contact lenses. The composition according to the invention contains an alkaline earth salt of monoperphthalic acid, with preferably a complexing agent for said salt. The composition is intended to be provided as an aqueous solution with a concentration comprised between 0.5 and 10% by weight of said salt.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Compositions convenant à l'entretien et au nettoyage de lentilles de contact. La composition selon l'invention contient un sel alcalino-terreux de l'acide monoperphthalique, avec de préférence un agent de complexation de ce sel. La composition est destinée à être mise en solution dans l'eau à une concentration comprise entre 0,5 à 10% en poids dudit sel.</p>			

BEST AVAILABLE COPY

***FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY***

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AT Austria	GA Gabon	MR Mauritania
AU Australia	GB United Kingdom	MW Malawi
BB Barbados	HU Hungary	NL Netherlands
BE Belgium	IT Italy	NO Norway
BG Bulgaria	JP Japan	RO Romania
BR Brazil	KP Democratic People's Republic of Korea	SD Sudan
CF Central African Republic	KR Republic of Korea	SE Sweden
CG Congo	LI Liechtenstein	SN Senegal
CH Switzerland	LK Sri Lanka	SU Soviet Union
CM Cameroon	LU Luxembourg	TD Chad
DE Germany, Federal Republic of	MC Monaco	TG Togo
DK Denmark	MG Madagascar	US United States of America
FI Finland	ML Mali	

**COMPOSITION DE NETTOYAGE ET D'ENTRETIEN DE LENTILLES  
DE CONTACT HYDROPHILES**

La présente invention concerne l'entretien et le nettoyage des lentilles de contact utilisées en ophtalmologie, étant entendu que de ce fait elle s'applique également à l'entretien et au nettoyage de tout article 5 analogue dont l'usage implique un contact prolongé avec des tissus ou fluides biologiques, comme c'est le cas pour les lentilles de contact qui sont portées en contact direct avec la muqueuse oculaire.

L'invention s'applique plus particulièrement au 10 traitement des articles de ce genre qui sont réalisés en un matériau hydrophile à base de polymères organiques, tel que les lentilles de contact dites souples, ou les lentilles ou autres objets en polymère hydrophile bio-compatibles, de type rigide ou de type souple.

On sait en particulier que les lentilles de 15 contact hydrophiles demandent à être conservées dans un milieu aqueux, ce pour quoi on met à la disposition des utilisateurs des solutions d'entretien dans lesquelles les lentilles sont maintenues immergées tout le temps où elles 20 ne sont pas portées sur l'oeil, notamment la nuit. On sait aussi qu'il est nécessaire de soumettre périodiquement les lentilles à un traitement d'aseptisation destiné à les débarrasser des dépôts qui se développent dessus, dans le 25 milieu oculaire et qui sont rapidement susceptibles de gêner la vue et d'irriter la cornée. Un tel nettoyage ne peut en général pas être obtenu dans les conditions appropriées à une conservation nocture journalière.

Pour permettre la désinfection des lentilles-de 30 contact, il a été proposé de faire appel à des compositions contenant des agents antiseptiques qui peuvent éventuellement être utilisés à froid, mais qui sont plus efficaces

- 2 -

à chaud. Il se pose alors un problème de compatibilité entre les agents de désinfection ou d'aseptisation utilisés et les matériaux constituant les lentilles, ceux-ci ne devant évidemment pas se trouver attaqués par la solution.

5 Or les matériaux qui sont habituellement utilisés dans la confection des lentilles organiques rigides exigent l'emploi de composés actifs à froid, car ils se déforment à chaud, avant même la température d'ébullition de l'eau, alors que les matériaux des lentilles hydrophiles souples, 10 et notamment ceux des lentilles à haute hydrophilie, qui supportent plus facilement le traitement à chaud, sont attaqués par les antiseptiques usuels tels que les sels d'ammonium quaternaire.

La meilleure solution à ce problème d'incompatibilité consiste actuellement à utiliser des solutions d'eau oxygénée. Mais on est alors confronté au problème de l'irritation oculaire, qui ne peut être résolu qu'à la condition d'imposer une neutralisation du milieu de traitement avant tout usage de la lentille. De plus, 20 l'emploi d'eau oxygénée, quels que soient les additifs présents dans la solution avec le peroxyde d'hydrogène, ne permet pas d'assurer un nettoyage satisfaisant des lentilles.

On comprend donc tout l'intérêt que l'on aurait à rendre l'entretien et le nettoyage plus commodes pour les utilisateurs de lentilles de contact, en disposant d'une composition stable, efficace en solution dans l'eau et inoffensive lors des manipulations, qui permette une immersion prolongée des lentilles de contact sans altérer 30 le matériau les constituant et qui ne laisse dans la solution aucun composé susceptible d'irriter la cornée ou la muqueuse oculaire après une durée d'immersion d'une ou deux heures par exemple.

Pour satisfaire à ces exigences de la pratique, 35 l'invention propose d'avoir recours à un type de peroxyde organique récemment apparu sur le marché. Il s'agit des

- 3 -

sels alcalino-terreux de l'acide monoperphthalique. Ces composés ont été commercialisés en tant que constituants de lessives de ménage, mais leurs propriétés n'avaient jamais été examinées à ce jour en vue d'une éventuelle application 5 dans le traitement de lentilles de contact.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation des sels alcalino-terreux de l'acide monoperphthalique pour l'entretien ou le nettoyage de lentilles de contact. Elle a aussi pour objet une composition convenant à 10 l'entretien ou au nettoyage de lentilles de contact, caractérisée en ce qu'elle comporte comme composé actif un sel alcalino-terreux de l'acide monoperphthalique. Pour son emploi, cette composition est avantageusement mise en solution dans l'eau à une concentration comprise entre 0,5 15 et 10 % en poids du composé actif.

Selon une autre caractéristique de l'invention, la composition contenant le sel de peroxyde organique ci-dessus comporte en outre un agent de complexation de ce sel, de préférence en une proportion au moins égale à la 20 proportion stœchiométrique qui, dans la solution aqueuse, assure la complexation complète de tous les ions alcalino-terreux de ce sel. Des agents complexants particulièrement appropriés à cette fin, compte tenu de leur qualité biostatique, sont les sels alcalins d'EDTA (édétates) et 25 les hexamétaphosphates alcalins, et plus particulièrement l'hexamétaphosphate de sodium.

La composition selon l'invention peut être avantageusement utilisée, soit pour l'entretien des lentilles de contact et leur conservation à température 30 ambiante, soit pour un traitement de nettoyage plus complet à chaud, sous forme d'une solution dans de l'eau distillée à une concentration comprise entre 0,5 et 10 % en poids du composé actif, et de préférence de l'ordre de 0,5 à 5 % en poids, mais elle peut être aussi utilisée en solution dans 35 de l'eau non distillée, et plus particulièrement l'eau potable courante. Elle peut contenir des constituants

- 4 -

supplémentaires en eux-mêmes classiques, et notamment des tampons tels que le carbonate de sodium destinés à rendre la solution isotonique, ou des agents complexants (qui peuvent être les mêmes que ci-dessus), pour éliminer la 5 dureté de l'eau potable.

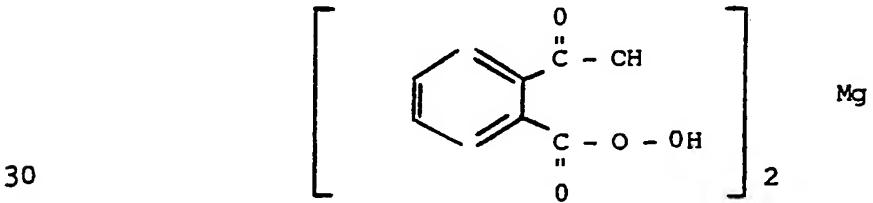
Selon une forme de réalisation particulière de l'invention, la composition est présentée sous forme d'une poudre de granulés enrobés dans une matière organique soluble telle que les polyglycols, la polyvinylpyrrolidone 10 ou les dérivés cellulosaques. Cette poudre peut avantageusement être contenue dans des sachets de doses individuelles convenant pour une dissolution dans la contenance d'un récipient de conservation de lentilles de contact, soit généralement dans 5 à 20 ml d'eau.

15 Selon une autre forme de réalisation, la composition de l'invention peut être présentée sous forme de comprimés, dosés de la même manière pour une dissolution dans 5 à 20 ml d'eau pour chacun.

20 L'invention sera maintenant plus complètement décrite dans le cadre d'exemples particuliers de mise en œuvre qui ne sont nullement limitatifs.

#### EXEMPLE 1

25 On prépare une solution dans l'eau distillée contenant 1 % en poids, soit 10 000 mg par litre, de mono-perphthalate de magnésium de formule :



On examine la vitesse de décomposition de ce peroxyde organique suivant le "peroxyde test" de Merck. On observe les résultats ci-après, exprimés en concentrations 35 équivalentes de peroxyde d'hydrogène en fonction du temps :

- 5 -

	<u>Temps (mn)</u>	<u>Concentration (mg/l)</u>
	0	10 000 (initiale)
	jusqu'à 15	supérieure à 100
	17,5	entre 30 et 100
5	20	entre 10 et 30
	30	entre 3 et 10
	40	3
	60	entre 1 et 3

Pour vérifier la tolérance oculaire, on prélève  
 10 dans une solution identique, 30 mn après sa préparation,  
 des quantités de 0,1 ml de la solution que l'on applique  
 par instillation dans l'œil droit de 4 lapins, l'œil gauche  
 servant de référence. On observe l'état des yeux des lapins  
 aussitôt l'instillation, puis 1 h, 3 h, 24 h et 72 h après.  
 15 Il n'est constaté aucun signe d'irritation ou d'intolé-  
 rance. On renouvelle l'expérience en procédant à une  
 seconde instillation 90 mn après la première, cette seconde  
 instillation étant effectuée également au moyen de 0,1 ml  
 de solution prélevée 30 mn après sa préparation. On observe  
 20 l'état des yeux des lapins de la même manière que ci-  
 dessus. Aucun signe d'irritation ou d'intolérance n'est  
 décelé.

Dans une autre expérience, on examine l'efficacité  
 antiseptique sur différentes souches microbiennes d'une  
 25 solution nouvellement préparée, pour une concentration de  
 1 % en poids et un temps de contact de 10 mn à la  
 température ordinaire. On observe les résultats ci-après :

	<u>Souche</u>	<u>Inoculum</u>	<u>Résultat</u>
	Escherichia coli NCTC 8196	$1,2 \times 10^6$	destruction complète
30	Pseudomonas Aer. ATCC 15442	$2,8 \times 10^6$	destruction complète
	Klebsiella Pneu. ATCC 4532	$2,1 \times 10^6$	destruction complète
	Staphil. Aureus ATCC 6538	$2,3 \times 10^5$	destruction complète
	Strept. Faecalis ATCC 10541	$1,0 \times 10^6$	destruction complète
	Candida Albicans ATCC 10231	$6,2 \times 10^4$	destruction complète
35	Saccharomices cer. NCYC 1026	$3,6 \times 10^4$	destruction complète

- 6 -

On remarque l'efficacité excellente du traitement contre les souches gram-négatives, y compris la souche *Pseudomonas* qui est particulièrement redoutée pour sa pathologie et sa fréquence en milieu oculaire.

5        Dans une autre série d'essais on s'intéresse à la compatibilité de la solution à 1 % en poids ci-dessus avec les matériaux de lentilles de contact du commerce, les unes de type rigide, les autres de type souple. Pour cela on détermine les spectres d'absorption des lentilles dans  
10      l'ultraviolet, ce qui correspond à une gamme de longueurs d'ondes sensible pour le peroxyde organique utilisé et pour ses produits de décomposition. On détermine les spectres des lentilles d'une part avant tout traitement, et d'autre part après une immersion de doseurs dans la solution. Les  
15      spectres enregistrés sont identiques.

Si l'on renouvelle 20 fois ce traitement sur les mêmes lentilles, les spectres restent inchangés.

Les polymères constituant des lentilles soumises à ces essais sont des polymères à base de polyméthyl-méthacrylate ou d'acétobutyrate de cellulose pour les lentilles rigides, des polymères acryliques pour les lentilles rigides perméables à l'oxygène du polyhydroxy-éthylméthacrylate ou des copolymères d'hydroxyéthyl-méthacrylate et de vinylpyrrolidone pour les lentilles souples.  
25

#### EXAMPLE 2

On prépare une solution à 1 % en poids de mono-perphthalate de magnésium dans de l'eau distillée et l'on immerge immédiatement dans cette solution des lentilles hydrophiles souples, à base de polyhydroxyéthyl-méthacrylate. On chauffe alors la solution contenant ces lentilles jusqu'à 85 °C et l'on maintient cette température pendant 20 mn.  
30

Après refroidissement, on retire les lentilles de  
35      la solution et on les rince à l'eau distillée. Les

- 7 -

lentilles ainsi nettoyées sont ensuite conservées en solution saline isotonique.

#### EXAMPLE 3

On prépare une composition à base de mono-perphthalate de magnésium, contenant en outre de l'édétate de sodium comme agent complexant et du carbonate de sodium anhydre, sous forme de granulés enrobés d'éthylcellulose, et l'on divise cette poudre en doses individuelles que l'on enferme dans des sachets ou des plaquettes.

Chaque dose contient :

Monoperphthalate de magnésium	100 mg
Edétate de sodium (EDTA Na <sub>2</sub> ,2H <sub>2</sub> O)	80 mg
Carbonate de sodium (Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> )	130 mg
Ethylcellulose	4 mg

On recommande l'emploi de cette poudre pour l'entretien de lentilles de contact, rigides ou souples, chaque dose individuelle étant destinée à être mise en solution dans 10 ml d'eau distillée environ. On recommande de laisser les lentilles immergées dans cette solution, au moins 1 h, étant entendu qu'elles peuvent y être conservées pendant des périodes de temps beaucoup plus longues. Eventuellement on recommande de les rincer à l'eau courante avant un nouvel usage.

#### EXAMPLE 4

On utilise une poudre préparée selon l'exemple 3 que l'on met sous forme de comprimés au moyen de polyéthylèneglycol 4000, dans la proportion de 35 mg par comprimé dosé à 100 mg de monoperphthalate de magnésium.

Ces comprimés sont destinés à être utilisés comme les doses individuelles de l'exemple 3. Les solutions préparées sont sensiblement isotoniques.

#### EXAMPLE 5

Des comprimés analogues à ceux de l'exemple 4 sont préparés de la même manière en remplaçant le mono-

- 8 -

perphthalate de magnésium par une quantité équivalente de monoperphthalate de sodium et en remplaçant le polyéthylène-glycol par de la polyvinylpyrrolidone, et l'éthylcellulose par de la méthylcellulose.

**5 EXEMPLE 6**

On prépare une composition selon l'invention, comme décrit dans les exemples ci-dessus, sous forme de poudre en sachets ou de comprimés, avec les constituants et les quantités ci-après pour chaque dose individuelle 10 destinée à être mise en solution dans 10 ml d'eau distillée :

Monoperphthalate de magnésium	250 mg
Carbonate de sodium	122 mg
Edétate de sodium (EDTA Na <sub>2</sub> ,2H <sub>2</sub> O)	15 mg
15 Hexamétaphosphate de sodium	770 mg

Cette solution est hypertonique.

**EXEMPLE 7**

Pour le même usage et sous les mêmes formes que dans l'exemple 6, on prépare des doses individuelles de la 20 composition selon l'invention contenant chacune les constituants et les quantités (exprimées en mg) indiqués ci-après :

Monoperphthalate de magnésium	100	100	50	100
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	54	70	27	10
25 EDTA Na <sub>2</sub> ,2H <sub>2</sub> O	15	-	79	-
EDTA Na <sub>4</sub> ,4H <sub>2</sub> O	-	18	-	-
NaCl	-	-	45	36
Hexamétaphosphate de sodium	158	158	158	-
NTA Na <sub>3</sub>	-	-	-	55

30 Des composés analogues sont également préparés en remplaçant le monoperphthalate de magnésium par le monoperphthalate de sodium en quantités équivalentes.

**EXEMPLE 8**

On prépare des compositions selon l'invention que

- 9 -

l'on présente sous forme de comprimés destinés à être mis en solution chacun dans 8 ml d'eau distillée, avec les constituants et les quantités suivants :

	Monoperphthalate de magnésium	80 mg	80 mg
5	EDTA Na <sub>4</sub> , 4H <sub>2</sub> O	12 mg	108 mg
	Hexamétaphosphate de sodium	126 mg	-
	CO <sub>3</sub> Na <sub>2</sub>	43 mg	61,5 mg
	Polyvinylpyrrolidone	22 mg	15 mg
	Polyglycol 4000	21 mg	35 mg

10 EXEMPLE 9

On prépare une composition selon l'invention au moyen des constituants ci-après que l'on met sous forme de comprimés contenant, pour chaque comprimé :

	Monoperphthalate de magnésium	80 mg	88 mg
15	EDTA Na <sub>4</sub> , 4 H <sub>2</sub> O	15 mg	105 mg
	Hexamétaphosphate de sodium	163 mg	55 mg
	Carbonate de sodium anhydre	40 mg	18 mg
	Polyvinylpyrrolidone	21 mg	15 mg
	Polyglycol 4000	24 mg	17 mg
20	Acide borique	-	3 mg

On recommande l'emploi de ces comprimés pour l'entretien de lentilles de contact après dissolution dans 8 ml d'eau potable courante par comprimé.

Naturellement l'invention n'est nullement limitée aux exemples qui ont été donnés ci-dessus. Elle englobe au contraire toutes leurs variantes, qui peuvent en différer notamment par la nature des constituants, leurs proportions et leurs combinaisons.

- 10 -

#### REVENDICATIONS

1. Composition convenant à l'entretien ou au nettoyage de lentilles de contact, caractérisée en ce qu'elle comporte un sel alcalino-terreux de l'acide monoperphthalique comme composé actif.  
5
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comporte en outre un agent de complexation dudit sel.
3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'agent de complexation est constitué par de l'édétate de sodium, de l'hexamétaphosphate de sodium ou leurs mélanges.  
10
4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle est mise en solution dans l'eau à une concentration comprise entre 0,5 et 10 % en poids dudit composé actif.  
15
5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous forme d'une poudre dans des sachets de doses individuelles convenant pour une dissolution dans 5 à 20 ml d'eau.  
20
6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous forme de comprimés dosés pour une dissolution dans 5 à 20 ml d'eau.  
25
7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle comporte en outre du carbonate de sodium.
8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le composé actif est le monoperphthalate de magnésium, en doses individuelles de 0,5 à 5 mg.  
30
9. Utilisation des sels alcalino-terreux de l'acide monoperphthalique pour l'entretien ou le nettoyage de lentilles de contact.  
35

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 86/00313

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl. <sup>4</sup> A 01 N 37/16; A 61 L 2/18; C 11 D 3/39//G 02 C 13/00		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. <sup>4</sup>	A 61 L; C 11 D; A 01 N	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT*</b>		
Category *	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
X	EP, A, 0096525 (INTEROX) 21 December 1983, see page 8, line 36; page 9, lines 7 and 18; page 11, lines 24-34; claims 3,4,8 --	1-8
X	FR, A, 2515683 (COLGATE) 06 May 1983, see page 24; claims 2,3,7 --	1-8
A	US, A, 4395346 (F.D. KLEIST) 26 July 1983, see claims 1,6 -----	3
<p>* Special categories of cited documents:<sup>10</sup>      "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance      "E" earlier document but published on or after the international filing date      "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)      "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means      "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention      "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step      "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art      "&amp;" document member of the same patent family</p>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
28 November 1986 (28.11.86)	13 February 1987 (13.02.87)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/FR 86/00313 (SA 14518)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 04/02/87

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0096525	21/12/83	AU-A- 1500483 JP-A- 59025899 CA-A- 1198856	08/12/83 09/02/84 07/01/86
FR-A- 2515683	06/05/83	BE-A- 894874 SE-A- 8206130 AU-A- 8989082 GB-A, B 2110259 NL-A- 8204204 DE-A- 3240505 CA-A- 1207956 US-A- 4448705	29/04/83 28/10/82 12/05/83 15/06/83 16/05/83 30/06/83 22/07/86 15/05/84
US-A- 4395346	26/07/83	NL-A- 8000201 GB-A, B 2040492 FR-A, B 2446499 DE-A- 3000742 AU-A- 5456280 JP-A- 55095926 CA-A- 1136841 SE-A- 8000157 AU-B- 533669 SE-B- 447030	17/07/80 28/08/80 08/08/80 24/07/80 24/07/80 21/07/80 07/12/82 16/07/80 08/12/83 20/10/86

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 86/00313

## I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>1)</sup>

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

CIB<sup>4</sup>: A 01 N 37/16; A 61 L 2/18; C 11 D 3/39//G 02 C 13/00

## II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ

Documentation minimale consultée <sup>5)</sup>

Système de classification	Symboles de classification
CIB <sup>4</sup>	A 61 L; C 11 D; A 01 N

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté <sup>6)</sup>

## III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS <sup>10)</sup>

Catégorie <sup>7)</sup>	Identification des documents cités. <sup>11)</sup> avec indication, si nécessaire, des passages pertinents <sup>12)</sup>	N° des revendications visées <sup>13)</sup>
X	EP, A, 0096525 (INTEROX) 21 décembre 1983, voir page 8, ligne 36; page 9, lignes 7 et 18; page 11, lignes 24-34; revendications 3,4,8 --	1-8
X	FR, A, 2515683 (COLGATE) 6 mai 1983, voir page 24; revendications 2,3,7. --	1-8
A	US, A, 4395346 (F.D. KLEIST) 26 juillet 1983, voir revendications 1,6 -----	3

\* Catégories spéciales de documents cités:<sup>11)</sup>

- «A» document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- «E» document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- «L» document pouvant éter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- «O» document se référant à une divulgarion orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- «P» document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- «T» document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- «X» document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive
- «Y» document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.
- «&» document qui fait partie de la même famille de brevets

## IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

28 novembre 1986

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

13 FEV. 1987

Administration chargée de la recherche internationale

OFFICE EUROPEEN DES BREVETS

Signature du fonctionnaire désigné  
M. VAN MOL

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE RELATIF

A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO. PCT/FR 86/00313 (SA 14518)

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche international visé ci-dessus. Lesdits membres sont ceux contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 04/02/87

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets	Date de publication
EP-A- 0096525	21/12/83	AU-A- 1500483 JP-A- 59025899 CA-A- 1198856	08/12/83 09/02/84 07/01/86
FR-A- 2515683	06/05/83	BE-A- 894874 SE-A- 8206130 AU-A- 8989082 GB-A, B 2110259 NL-A- 8204204 DE-A- 3240505 CA-A- 1207956 US-A- 4448705	29/04/83 28/10/82 12/05/83 15/06/83 16/05/83 30/06/83 22/07/86 15/05/84
US-A- 4395346	26/07/83	NL-A- 8000201 GB-A, B 2040492 FR-A, B 2446499 DE-A- 3000742 AU-A- 5456280 JP-A- 55095926 CA-A- 1136841 SE-A- 8000157 AU-B- 533669 SE-B- 447030	17/07/80 28/08/80 08/08/80 24/07/80 24/07/80 21/07/80 07/12/82 16/07/80 08/12/83 20/10/86

**CLEANING AND MAINTENANCE COMPOSITION FOR HYDROPHILIC CONTACT LENSES**

The present invention pertains to the maintenance and cleaning of contact lenses used in ophthalmology, it being understood that in fact it applies equally to the maintenance and to the cleaning of every analogous article of which the use implies a prolonged contact with biological tissues or fluids, as is the case with contact lenses which are worn in direct contact with the ocular mucus.

10 The invention applies more particularly to the treatment of articles of this type which are made of a hydrophilic material based on organic polymers, such as the so-called soft contact lenses, or lenses or other objects of biocompatible hydrophilic polymer, of the hard or the soft type.

15 It is known in particular that hydrophilic contact lenses need to be stored in an aqueous medium, for which there are put at the disposal of users maintenance solutions in which the lenses are kept immersed all the time when they are not worn in the eye, notably during the night. It is also known that it is necessary to periodically submit the lenses to a sterilisation treatment intended to rid them of deposits which develop on them, in the 20 ocular medium, and which rapidly are likely to hamper the view and irritate the cornea. Such a cleaning in general cannot be obtained under the conditions which are appropriate for everyday night storage.

To allow the disinfection of contact lenses, it has been proposed to resort to compositions containing antiseptic agents which may optionally be used cold, but which are more effective hot. There thus is a compatibility problem between the used disinfection or sterilisation agents and the materials making up the lenses, which evidently must not find themselves attacked by the solution. But the materials which are habitually used in the making of hard organic lenses require the use of compounds 30 which are active cold, because they deform when hot, before even the boiling temperature of water, while the materials of soft hydrophilic lenses, and notably those

of lenses with high hydrophilicity, which bear the hot treatment more easily, are attacked by the usual antiseptics, such as the salts of quaternary ammonium.

The best solution to this problem of incompatibility at present consists in the use of  
5 solutions of oxygenated water. But one is then confronted with the problem of ocular irritation, which cannot be resolved except under the condition that a neutralisation of the treatment medium is imposed before all use of the lens. What is more, the use of oxygenated water, whichever the additives present in the solution with the hydrogen peroxide are, does not allow the guarantee of a satisfactory cleaning of the lenses.

10

One thus understands all the interest there is in making maintenance and cleaning more convenient for the users of contact lenses, in having available a composition which is stable, effective in solution in water, and harmless during handling, which allows a prolonged immersion of the contact lenses without altering the material of which they  
15 are made and which does not leave in the solution any compound likely to irritate the cornea or the ocular mucus after a duration of the immersion of for example one or two hours.

To satisfy said practical requirements, the invention proposes to have recourse to a type  
20 of organic peroxide which has recently come onto the market. It is a question of alkaline earth salts of monoperphthalic acid. These compounds have been commercialised as constituents of household detergents, but their properties to this day have never been examined in view of a possible application in the treatment of contact lenses.

25 The present invention thus has for its object the use of alkaline earth salts of monoperphthalic acid for the maintenance or the cleaning of contact lenses. It also has for its object a composition suitable for the maintenance or the cleaning of contact lenses, characterised in that it comprises as active compound an alkaline earth salt of monoperphthalic acid. For its utilisation, this composition is advantageously put in  
30 solution in water in a concentration comprised between 0.5 and 10 wt.% of the active compound.

According to another characteristic of the invention, the composition containing the above salt of organic peroxide comprises besides a complexing agent of this salt, preferably in a proportion at least equal to the stoichiometric proportion which, in the aqueous solution, guarantees the full complexation of all alkaline earth ions of this salt.

5 Complexing agents which are particularly appropriate to this end, taking into account their biostatic quality, are the alkaline salts of EDTA (edetates) and alkaline hexametaphosphates, and more particularly sodium hexametaphosphate.

The composition according to the invention can be used to advantage either for the  
10 maintenance of contact lenses and their storage at ambient temperature, or for a more complete hot cleaning treatment in the form of a solution in distilled water in a concentration comprised between 0.5 and 10 wt.% of the active compound, and preferably of the order of 0.5 to 5 wt.%, but it can also be used in solution in water which is not distilled, and more particularly in current drinking water. It can contain  
15 supplementary constituents which are usual as such, and notably buffers such as sodium carbonate intended to render the solution isotonic, or complexing agents (which can be the same as above), to do away with the hardness of the drinking water.

According to a particular form of realisation of the invention, the composition is  
20 presented in the form of a powder of granules coated with a soluble organic matter such as polyglycols, polyvinyl pyrrolidone or cellulosic derivatives. This powder can advantageously be contained in sachets of individual doses suitable for dissolution in the capacity of a storage container for contact lenses, which generally is in 5 to 20 ml of water.

25

According to another form of realisation, the composition of the invention can be presented in the form of tablets, measured out in the same way for dissolution in 5 to 20 ml of water for each one.

30 The invention will now be described in greater detail within the framework of implemented particular examples, which are in no way limitative.

**EXAMPLE 1**

A solution is prepared in distilled water which contains 1 wt.%, which is 10 000 mg per litre, of magnesium monoperphthalate of the formula

[see formula on p. 4 of orginal text]

5

The decomposition rate of this organic peroxide is examined in accordance with the "peroxide test" of Merck. Observed are the results below, expressed in equivalent concentrations of hydrogen peroxide as a function of time:

10	<u>Time (min)</u>	<u>Concentration (mg/l)</u>
	0	10 000 (initial)
	up to 15	more than 100
15	17.5	between 30 and 100
	20	between 10 and 30
15	30	between 3 and 10
	40	3
	60	between 1 and 3

To check the ocular tolerance, in an identical solution, 30 min after its preparation, 20 quantities of 0.1 ml of the solution are taken, which are applied by instillation in the right eyes of 4 rabbits, the left eyes serving as reference. The state of the eyes of the rabbits is observed immediately after the instillation, then 1 hour, 3 hours, 24 hours, and 72 hours afterwards. Not one sign of irritation or intolerance is found. The experiment is renewed by proceeding to a second instillation 90 min after the first, this second 25 instillation likewise being carried out by means of 0.1 ml of solution taken 30 min after its preparation. The state of the eyes of the rabbits is observed in the same way as above. Not one sign of irritation or intolerance is detected.

In another experiment, the antiseptic effictiveness on different microbial strains of a 30 newly prepared solution is examined for a concentration of 1 wt.% and a contact time of 10 min at the usual temperature. The results below are observed:

<u>Strain</u>	<u>Inoculum</u>	<u>Result</u>
<i>Escherichia coli</i> NCTC 8196	$1.2 \times 10^6$	total destruction
<i>Pseudomonas Aer.</i> ATCC 15442	$2.8 \times 10^6$	total destruction
<i>Klebsiella Pneu.</i> ATCC 4532	$2.1 \times 10^6$	total destruction
5 <i>Staphil. Aureus</i> ATCC 6538	$2.3 \times 10^5$	total destruction
<i>Strept. Faecalis</i> ATCC 10541	$1.0 \times 10^6$	total destruction
<i>Candida Albicans</i> ATCC 10231	$6.2 \times 10^4$	total destruction
<i>Saccharomices cer.</i> NCYC 1026	$3.6 \times 10^4$	total destruction

10    Observed is the excellent effectiveness of the treatment against the gram-negative strains, including the *Pseudomonas* strain which is particularly dreaded for its pathology and its frequent occurrence in the ocular medium.

15    In another series of tests the interest is in the compatibility of the solution at 1 wt.% above with the materials of commercially available contact lenses, the one of the hard type, the others of the soft type. For this the absorption spectra of the lenses in the ultraviolet are determined, which correspond to a range of wavelengths sensitive to the organic peroxide used and its decomposition products. Determined are the spectra of the lenses on the one hand before all treatment, and on the other after an immersion of 20 measures in the solution. The registered spectra are identical.

If one renews this treatment 20 times on the same lenses, the spectra remain unchanged.

25    The polymers forming the lenses submitted to these tests are polymers based on polymethyl methacrylate or cellulose acetobutyrate for hard lenses, acrylic polymers for hard lenses permeable to polyhydroxy ethylmethacrylate oxygen, or copolymers of hydroxyethyl methacrylate and vinylpyrrolidone for soft lenses.

#### EXAMPLE 2

30    Prepared is a solution at 1 wt.% of magnesium monoperphthalate in distilled water and in this solution soft hydrophilic lenses based on polyhydroxyethyl methacrylate are

immediately immersed. Next the solution containing the lenses is heated to 85°C and this temperature is maintained for 20 min.

After cooling, the lenses are taken out of the solution and rinsed with distilled water.

5 The thus cleaned lenses are then stored in an isotonic saline solution.

#### EXAMPLE 3

Prepared is a composition based on magnesium monoperphthalate, containing besides sodium edetate as complexing agent and anhydrous sodium carbonate, in the form of 10 granules coated with ethylcellulose, and this powder is divided into individual doses which are enclosed in sachets or bubble packs.

Each dose contains:

Magnesium monoperphthalate	100 mg
15 Sodium edetate (EDTA Na <sub>2</sub> 2H <sub>2</sub> O)	80 mg
Sodium carbonate (Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> )	130 mg
Ethyl cellulose	4 mg

It is recommended to use this powder for the maintenance of contact lenses, hard or 20 soft, each individual dose being intended to be put in solution in approximately 10 ml of distilled water. It is recommended to leave the lenses immersed in this solution, at least 1 hour, it being understood that they can be stored in there for very much longer periods of time. Optionally, it is recommended to rinse them with running water before a new use.

25

#### EXAMPLE 4

Used is powder prepared according to Example 3, which is put in the form of tablets by means of polyethylene glycol 4000, in the proportion of 35 mg per tablet dose to 100 mg of magnesium monoperphthalate.

30

These tablets are intended to be used like the individual doses of Example 3. The prepared solutions are more or less isotonic.

**EXAMPLE 5**

Tablets analogous to those of Example 4 are prepared in the same way, by replacing the magnesium monoperphthalate with an equivalent quantity of sodium monoperphthalate 5 sodium and replacing the polyethylene glycol with polyvinyl pyrrolidone, and the ethyl cellulose with methyl cellulose.

**EXAMPLE 6**

Prepared is a composition according to the invention, as described in the above 10 examples, in the form of powder in sachets or in the form of tablets, with below the constituents and the quantities for each individual dose intended to be put in solution in 10 ml of distilled water:

Magnesium monoperphthalate	250 mg
Sodium carbonate	122 mg
15 Sodium edetate (EDTA Na <sub>2</sub> ,2H <sub>2</sub> O)	15 mg
Sodium hexametaphosphate	770 mg

This solution is hypertonic.

**EXAMPLE 7**

For the same use and in the same forms as in Example 6, individual doses of the composition according to the invention were prepared which each contained the constituents and the quantities (expressed in mg) indicated below:

Magnesium monoperphthalate	100	100	50	100
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	54	70	27	10
EDTA Na <sub>2</sub> ,2H <sub>2</sub> O	15	-	79	-
EDTA Na <sub>4</sub> ,4H <sub>2</sub> O	-	18	-	-
NaCl	-	-	45	36
Sodium hexametaphosphate	158	158	158	-
30 NTA Na <sub>3</sub>	-	-	-	55

Analogous compounds are likewise prepared, by replacing the magnesium monoperphthalate with sodium monoperphthalate in equivalent quantities.

#### EXAMPLE 8

5 Prepared are compositions according to the invention which are presented in the form of tablets intended to be put in solution each in 8 ml of distilled water, with the following constituents and quantities :

	Magnesium monoperphthalate	80 mg	80 mg
	EDTA Na <sub>4</sub> ,4H <sub>2</sub> O	12 mg	108 mg
10	Sodium hexametaphosphate	126 mg	-
	CO <sub>3</sub> Na <sub>2</sub>	43 mg	610 mg
	Polyvinyl pyrrolidone	22 mg	15 mg
	Polyglycol 4000	21 mg	35 mg

15 EXAMPLE 9

Prepared is a composition according to the invention by means of the constituents below, which are put in the form of tablets containing, for each tablet:

	Magnesium monoperphthalate	80 mg	88 mg
	EDTA Na <sub>4</sub> ,4H <sub>2</sub> O	15 mg	105 mg
20	Sodium hexametaphosphate	163 mg	55 mg
	Anhydrous sodium carbonate	40 mg	18 mg
	Polyvinyl pyrrolidone	21 mg	15 mg
	Polyglycol 4000	24 mg	17 mg
	Boric acid	-	3 mg

25

Recommended is the use of these tablets for the maintenance of contact lenses after dissolution in 8 ml of current drinking water per tablet.

Of course, the invention is in no way limited to the examples given above. On the 30 contrary, it encompasses all their variants, which can differ therefrom notably in terms of the nature of the constituents, their proportions, and their combinations.

**CLAIMS**

1. Composition suitable for the maintenance or the cleaning of contact lenses, characterised in that it comprises an alkaline earth salt of monoperphthalic acid as active compound.  
5
2. Composition according to claim 1, characterised in that it comprises besides a complexing agent of said salt.
- 10 3. Composition according to claim 2, characterised in that the complexing agent consists of sodium edetate, sodium hexametaphosphate, or their mixtures.
4. Composition according to any one of claims 1 - 3, characterised in that it is put in solution in water at a concentration comprised between 0.5 and 10 wt.% of said active compound.  
15
5. Composition according to any one of claims 1 - 4, characterised in that it is presented in the form of a powder in sachets of individual doses suitable for dissolution in 5 to 20 ml of water.  
20
6. Composition according to any one of claims 1 - 4, characterised in that it is presented in the form of tablets measured out for dissolution in 5 to 20 ml of water.
- 25 7. Composition according to any one of claims 1 - 6, characterised in that it comprises besides sodium carbonate.
8. Composition according to any one of claims 1 - 7, characterised in that the active compound magnesium monoperphthalate, in individual doses of 0.5 to 5 mg.  
30
9. Use of alkaline earth salts of monoperphthalic acid for the maintenance or the cleaning of contact lenses.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**